

Effect of Short-time Consumption of Oral Magnesium Sulfate on Blood Glucose and Serum Lipids in Streptozotocin-induced Diabetic Male Rats

Shahraki M.R.* *PhD*, Mirshekari H.¹ *MD*, Khamar Moghadam S.² *MD*

*Department of Physiology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

¹Amiralmomenin Clinic, Zahedan Health Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

²Emergency Department, Khatam Hospital, Zahedan University of Medical Sciences, Zabol, Iran

Abstract

Aims: Diabetes mellitus is a metabolic disorder which caused by hyperglycemia. Since the serum magnesium level plays an important role in obvious diabetes side effects, the aim of this survey was to evaluate the effect of oral magnesium sulfate administration on blood glucose and serum lipids in streptozotocin-induced diabetic male rats.

Methods: This experimental study was performed on 32 Wistar-Albino male rats, which were weighed between 200-250gr. One half of animals were given intra peritoneal injection of 50mg/kg streptozotocin solution which was prepared in sodium citrate buffer. Rats were divided into two healthy A and B groups and two diabetic C and D groups. A and C groups' samples were feed by rodent's diet and tap water but B and D groups' samples received normal diet and water containing 10mg/ml magnesium sulfate during the experiment. At the end of the experiment, serum glucose and lipoprotein profile of rats were measured. Obtained data were analyzed by SPSS 17 using ANOVA and Tukey tests.

Results: Blood glucose, serum Triglyceride and LDL level in group D were significantly decreased compared to those of group C, but there was no significant difference in the HDL and total cholesterol level between groups C and D.

Conclusion: Oral magnesium sulfate consumption cause in blood glucose decreasing and serum lipoprotein profile improvement in streptozotocin-induced diabetic male rats.

Keywords: Diabetes, Hyperlipidemia, Magnesium, Rat

اثر مصرف کوتاه مدت سولفات منیزیم خوراکی بر قند خون و لیپیدهای سرم در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

محمدرضا شهرکی* PhD

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

حمیده میرشکاری MD

درمانگاه امیرالمومنین، مرکز بهداشت زاهدان، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

ساناز خمرمقدم MD

بخش اورژانس، بیمارستان خاتم، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زابل، ایران

چکیده

اهداف: دیابت شیرین بیماری متابولیک و ناشی از افزایش قند خون است. از آنجایی که منیزیم سرم، نقش مهمی در بروز عوارض دیابت دارد، هدف از انجام این پژوهش، بررسی مصرف کوتاه مدت سولفات منیزیم خوراکی بر میزان قند خون و لیپوپروتئین‌های سرم در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود.

روش‌ها: این مطالعه تجربی در ۳۲ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار- آلبینو در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم انجام شد. نیمی از موش‌ها با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین محلول در بافر سترات سدیم با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیابتی شدند. موش‌ها در ۲ گروه سالم A و B و دیابتی C و D مطالعه شدند. نمونه‌های گروه‌های A و C با غذا و آب معمولی و نمونه‌های گروه‌های B و D با غذای معمولی و آب غنی از سولفات منیزیم با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر تغذیه شدند. میزان قند خون و لیپوپروتئین‌های سرم موش‌ها در انتهای آزمایش اندازه‌گیری شد. تمامی داده‌های به دست آمده، با استفاده از نرم‌افزار SPSS 17 و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و توکی تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: سطح گلوکز خون، تری‌گلیسرید و LDL سرم در موش‌های گروه D در مقایسه با گروه C کاهش معنی‌داری داشت. تفاوت HDL سرم و کلسترول تام بین گروه‌های C و D معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: مصرف سولفات منیزیم خوراکی، موجب کاهش قند خون و بهبود لیپوپروتئین‌های سرم، در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین می‌شود.

کلیدواژه‌ها: دیابت، هایپرلیپیدمی، منیزیم، موش صحرایی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۰/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۳/۲۸

* نویسنده مسئول: m_shahrakim@zaums.ac.ir

از ۱۰۰ میلیون نفر در دنیا به آن مبتلا هستند [۳]. جمعیت افراد مبتلا به دیابت روبه افزایش است و این بیماری به سرعت کشورهای توسعه یافته نظیر ایالات متحده و کشورهای در حال توسعه مانند چین، هند و سایر ممالک را تهدید می‌کند [۷-۴]. بیماری دیابت، بر اساس روند بیماری‌زایی به دو تیپ I و II تقسیم می‌شود [۸]. دیابت تیپ I، در نتیجه تخریب سلول‌های بتای پانکراس ایجاد می‌شود و با کمبود کامل انسولین همراه است، در صورتی که دیابت تیپ II با درجه‌های متفاوتی از مقاومت به انسولین، اختلال ترشح انسولین و افزایش قند خون مشخص می‌شود [۹]. بیماری دیابت موجب بروز عوارض مختلفی از قبیل بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های عروق مغز، کوری، نارسایی کلیوی و آمپوتاسیون اندام تحتانی به علت نوروپاتی و ترمیم ضعیف زخم‌ها می‌شود [۱۰، ۱۱].

منیزیم، چهارمین ماده معدنی بدن است که برای سلامتی ضروری و برای بیش از ۳۰۰ واکنش بیوشیمیایی مورد نیاز است. سطح سرمی منیزیم تحت تاثیر وضعیت سلامت دستگاه گوارش است [۱۲]. در بیماری دیابت، به علت دفع ادراری زیاد منیزیم، کمبود این ماده معدنی به طور شایع دیده می‌شود [۱۳] و گزارش شده است که تغییر سطح سرمی این عنصر، می‌تواند در بروز عوارض دیابت مهم باشد [۱۶-۱۴].

مطالعات مختلفی در مورد تاثیر منیزیم و ترکیبات آن بر شاخص‌های خونی انجام شده که از آن جمله می‌توان به بررسی تاثیر رژیم غذایی حاوی مکمل منیزیم بر سطح گلوکز ناشتا، تری‌گلیسرید و کلسترول تام در موش‌های دیابتی شده با آلوکسان [۱۷]، مصرف منیزیم پیدولات خوراکی بر تری‌گلیسرید، کلسترول، HDL و LDL بیماریاران دیابتی [۱۸]، مصرف منیزیم خوراکی بر لیپیدهای سرم، پراکسیداسیون لیپیدها و گلوکز خون در موش‌های صحرایی تغذیه شده با فروکتوز [۱۹]، رژیم غذایی حاوی مکمل غذایی منیزیم بر سطح گلوکز غیرناشتا و ناشتای پلاسما در موش‌های دیابتی شده [۲۰] و مصرف سولفات منیزیم بر موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین (STZ) [۲۱] اشاره کرد. کشاورز و همکاران نیز گزارش می‌کنند که در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با STZ، سطح منیزیم پلاسما به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد و افزایش قابل توجهی در سطح گلوکز پلاسما دیده می‌شود و مصرف سولفات منیزیم به مدت ۸ هفته از زمان تشخیص دیابت، سطح گلوکز و منیزیم پلاسما را کاهش می‌دهد [۲۲].

هدف از انجام این پژوهش، بررسی مصرف کوتاه مدت سولفات منیزیم خوراکی بر میزان قند خون و لیپوپروتئین‌های سرم در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود.

روش‌ها

این مطالعه تجربی در ۳۲ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار- آلبینو در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم (وزن اولیه) انجام شد.

مقدمه

دیابت شیرین، بیماری متابولیک مزمنی است که با افزایش قند خون و اختلال متابولیک چربی‌های سرم همراه است [۱، ۲]. این بیماری شایع‌ترین اختلال اندوکراین در سراسر جهان است که بیش

اثر مصرف کوتاه مدت سولفات منیزیم خوراکی بر قند خون و لیپیدهای سرم در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین ۶۹ کاهش معنی داری داشت. تفاوت HDL سرم و کلسترول تام بین گروه‌های C و D معنی دار نبود ($p > 0.05$; جدول ۱).

جدول ۱) میانگین میزان قند خون و لیپوپروتئین‌های سرم در گروه‌های مورد مطالعه (همه واحدها میلی گرم در دسی لیتر)

شاخص	A	B	C	D
قند خون	۱۲۷/۱±۱۸/۲	۱۲۰/۲±۱۴/۶	۱۱۲/۷±۳۳/۷	۱۱۳/۰±۳۳/۷
تری گلیسرید	۵۶/۸±۲۶/۴	۵۶/۸±۲۶/۴	۱۰۲/۱±۴۱/۹	۴۴/۰±۱۶/۵
کلسترول تام	۵۸/۶±۸/۸	۵۸/۶±۸/۸	۸۰/۱±۳۰/۱	۸۶/۵±۲۱/۵
HDL	۳۶/۰±۲/۸	۳۶/۰±۲/۸	۴۰/۸±۴/۴	۴۱/۱±۳/۷
LDL	۱۰/۶±۱۲/۷	۱۰/۶±۱۲/۷	۱۳/۹±۹/۴	۳۵/۴±۲۰/۴

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان قند خون، تری گلیسرید و LDL سرم در گروه D، در مقایسه با گروه C کاهش یافت در حالی که میزان HDL سرم و کلسترول تام در این دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. نتایج حاصل از این بررسی با مطالعه بای داس و همکاران همخوانی دارد که مصرف ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم مکمل منیزیم به همراه آب آشامیدنی به مدت ۶۰ روز در موش‌های دیابتیک شده با آلوکسان را موجب کاهش سطح گلوکز ناشتا، تری گلیسرید و کلسترول تام خون گزارش می‌کنند [۱۷]. لازم به ذکر است که در بررسی حاضر سطح کلسترول تام بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی داری نشان نداد که احتمالاً علت آن تفاوت در نوع مصرف یا تفاوت مدت زمان بررسی است.

نتایج حاصل از بررسی حاضر با مطالعه کوریکا و همکاران نیز همخوانی دارد که با مطالعه ۲۶ بیمار مبتلا به دیابت تیپ II، مصرف روزانه ۴/۵ گرم منیزیم پیدولات خوراکی به مدت یک ماه را موجب کاهش تری گلیسرید، کلسترول و LDL-C و افزایش میزان HDL-C گزارش می‌کنند [۱۸]. تفاوت مطالعه حاضر با بررسی کوریکا آنست که سطح کلسترول و HDL سرم در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی داری را نشان نداد که علت آن احتمالاً تفاوت در تجویز نوع مکمل منیزیم است. ضمن اینکه در مورد نوع استفاده و مدت زمان بررسی نیز تفاوت وجود دارد.

اولاتونجی و همکاران در مطالعه‌ای که در نیجریه انجام دادند، اثر تجویز منیزیم خوراکی به مدت ۴ هفته بر لیپیدهای سرم، پراکسیداسیون لیپیدها و گلوکز خون در موش‌هایی که با فروکتوز تغذیه شده بودند را بررسی نموده و گزارش می‌کنند که افزایش منیزیم رژیم غذایی، موجب افزایش حساسیت به انسولین و کاهش قند خون و بهبود هایپرلیپیدمی می‌شود [۱۹]. نتایج حاصل از بررسی حاضر با مطالعه اولاتونجی و همکاران همخوانی دارد، با این تفاوت که در این مطالعه، سطح کلسترول تام و HDL بین گروه‌های مورد بررسی، تغییر معنی داری نداشت. علت این اختلاف، احتمالاً ابتلای حیوانات مورد بررسی در مطالعه اولاتونجی و همکاران به دیابت

حیوانات مورد مطالعه پس از توزین (GOTTL.KERN & SOHN, 0.01 gr؛ آلمان) به طور تصادفی، به چهار گروه A، B، C و D تقسیم و هر گروه در قفسی مجزا و تحت رژیم غذایی استاندارد، نگهداری شدند. درجه حرارت محیط $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ، رطوبت محیط ۵۰ تا ۶۰٪ و تهویه در حد معمول بود. حیوانات مورد مطالعه، به طور مصنوعی در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند.

موش‌های گروه‌های C و D با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین (ALEXIS Biochemicals؛ ایالات متحده) محلول در بافر سیترات سدیم (pH=۴/۵) با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دیابتی شدند. برای اطمینان از دیابتی شدن، به مدت ۵ روز، به دقت آب و غذای مصرفی حیوانات اندازه گیری شد. وجود پرنوشی، پُرخوری و پُراداری، مبنای دیابتی شدن حیوانات در این مطالعه بود. ضمن اینکه روز ششم از موش‌های دیابتی شده در شرایط بی غذایی شبانه خونگیری برای اندازه گیری میزان قند خون ناشتا انجام شد. موش‌هایی دیابتی بودند و وارد مطالعه شدند که قند خون بالای ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر داشتند [۹].

پس از اطمینان از دیابتی شدن موش‌های گروه‌های C و D دوره آزمایش آغاز شد. موش‌های سالم گروه A در تمام مدت آزمایش از آب و غذای معمولی و گروه B از غذای معمولی و آب غنی از سولفات منیزیم با دوز ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر (Merck؛ آلمان) استفاده کردند. موش‌های دیابتی گروه C در تمام مدت آزمایش از آب و غذای معمولی و گروه D از غذای معمولی و آب غنی از سولفات منیزیم با دوز ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر استفاده کردند. در تمام دوره آزمایش، میزان مصرف آب و غذای روزانه حیوانات مورد بررسی، اندازه گیری شد. در پایان دوره آزمایش، تمامی موش‌ها وزن و با اثر عمیقاً بیهوش شدند و از وریدهای گردنی آنها، برای اندازه گیری گلوکز پلاسما (دقت $1/7\%$ ، پارس آزمون؛ ایران) به روش زوج آنزیمی کالریمتری (GOD-PAP)، تری گلیسرید سرم (دقت $1/8\%$ ، پارس آزمون؛ ایران) به روش آنزیمی کالریمتری (GPO-PAP)، HDL سرم (دقت $1/8\%$ ، پارس آزمون؛ ایران) به روش آنزیمی و کلسترول تام سرم (دقت $1/6\%$ ، پارس آزمون؛ ایران) به روش آنزیمی کالریمتری (CHOD-PAP)، خونگیری انجام شد. میزان LDL با استفاده از فرمول فریدولاند اندازه گیری شد [۲۳].

تمامی داده‌های به دست آمده، با استفاده از نرم افزار SPSS 17 و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و توکی تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

سطح گلوکز خون ($p=0/002$)، تری گلیسرید ($p=0/02$) و LDL سرم ($p=0/006$) در موش‌های گروه D در مقایسه با گروه C

- 6- Sasaki H, Kawasaki T, Ogaki T, Kobayashi S, Itoh K, Yoshimizu Y, et al. The prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose/glycaemia (IFG) in suburban and rural Nepal-the communities-based cross-sectional study during the democratic movements in 1990. *Diabet Res Clin Pract.* 2005;67(2):167-74.
- 7- Tseng CH, Chong CK, Sheu JJ, Wu TH, Tseng CP. Prevalence and risk factors for stroke in Type 2 diabetic patients in Taiwan: A cross-sectional survey of a national sample by telephone interview. *Diabet Med.* 2005;22(4):477-82.
- 8- Kuvandik G, Cetin M, Genctoy G, Horoz M, Duru M, Akcali C, et al. The prevalence, epidemiology and risk factors for onychomycosis in hemodialysis patients. *BMC Infect Dis.* 2007;7:102.
- 9- Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther.* 2008;88(11):1254-64.
- 10- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Engl J Med.* 1986;314(8):488-500.
- 11- Gupta R, Sharma KK, Gupta A, Agrawal A, Mohan I, Gupta VP, et al. Persistent high prevalence of cardiovascular risk factors in the urban middle class in India: Jaipur heart watch-5. *J Assoc Physicians India.* 2012;60:11-6.
- 12- Ford ES, Mokdad AH. Dietary magnesium intake in a national sample of US adults. *J Nutr.* 2003;133(9):2879-82.
- 13- Keshavarz M, Soltani N, Mansoori M, Hasanein P. Oral magnesium sulfate in prevention of diabetic neuropathy in mic. *Tehran Univ Med Sci J.* 2006;64(6):37-45. [Persian]
- 14- Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: A review. *Diabet Med.* 2003;20(2):88-98.
- 15- Elamin A, Tuveno T. Magnesium and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990;10(3):203-9.
- 16- Fugono J, Fujimoto K, Yasui H, Kawabe K, Yoshikawa Y, Kojima Y, et al. Metallokinetic study of zinc in the blood of normal rats given insulinomimetic zinc (II) complexes and improvement of diabetes mellitus in type 2 diabetic GK rats by their oral administration. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2002;17(4):340-7.
- 17- Baydas B, Karagoz S, Meral I. Effects of oral zinc and magnesium supplementation on serum thyroid hormone and lipid levels in experimentally induced diabetic rats. *Biol Trace Elem Res.* 2002;88(3):247-53.
- 18- Corica F, Allegra A, Di Benedetto A, Giacobbe MS, Romano G, Cucinotta D, et al. Effects of oral magnesium supplementation on plasma lipid concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Magnes Res.* 1994;7(1):43-7.
- 19- Olatunji LA, Soladoye AO. Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. *Pathophysiology.* 2007;14(1):11-5.
- 20- Balon TW, Gu JL, Tokuyama Y, Jasman AP, Nadler JL. Magnesium supplementation reduces development of diabetes in a rat model of spontaneous NIDDM. *Am J Physiol.* 1995;269(4):745-52.
- 21- Soltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, Dehpour AR, Zahedi Asl S. Oral magnesium administration prevents vascular complications in STZ-diabetic rats. *Life Sci.* 2005;76(13):1455-64.
- 22- Hasanein P, Parviz M, Keshavarz M, Javanmardi K, Mansoori M, Soltani N. Oral magnesium administration prevents thermal hyperalgesia induced by diabetes in rats. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;73(1):17-22.
- 23- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.

تیپ II و تغذیه با فروکتوز است، درحالی که در مطالعه حاضر، موش‌ها به دیابت تیپ I، القاشده توسط استرپتوزوتوسین، مبتلا بودند و مدت زمان بررسی نیز متفاوت بوده است. براساس مطالعه بالان و همکاران، رژیم غذایی حاوی مکمل منیزیم طی ۶ هفته، سطح گلوکز غیرناشتا و ناشتای پلاسما در موش‌های دیابتی‌شده را کاهش می‌دهد که با نتایج این مطالعه همخوانی دارد [۲۰]. سلطانی و همکاران، در مطالعه موش‌های دیابتی‌شده با STZ گزارش می‌کنند که مصرف سولفات منیزیم به مدت ۸ هفته، سطح قند خون، VLDL، LDL، کلسترول و تری‌گلیسرید سرم را در حیوانات کاهش می‌دهد که با نتایج این مطالعه همخوانی دارد [۲۱]؛ با این تفاوت که در این مطالعه، سطح کلسترول تام و HDL، بین گروه‌های مورد بررسی، تفاوت معنی‌داری نداشت که احتمالاً علت آن تفاوت مدت مطالعه است.

علت کاهش قند خون و بهبود لیپوپروتئین‌های سرم در بررسی حاضر را می‌توان به جذب منیزیم تجویز شده از طریق آب آشامیدنی برای گروه D از طریق دستگاه گوارش و افزایش احتمالی سطح سرمی این یون دانست که احتمالاً از طریق اثر تحریکی بر واکنش‌های گلیکولیز و اثر مهاری بر واکنش‌های لیپولیز توانسته است مصرف گلوکز را در سلول‌های عضله اسکلتی و چربی تشدید کرده و از این طریق موجب بهبود قند خون و لیپوپروتئین‌های سرم شود. محدودیت این مطالعه، عدم اندازه‌گیری منیزیم سرم است.

نتیجه‌گیری

مصرف سولفات منیزیم خوراکی، موجب کاهش قند خون و بهبود لیپوپروتئین‌های سرم، در موش‌های صحرایی نر دیابتی‌شده با استرپتوزوتوسین می‌شود.

تشکر و قدردانی: از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان برای کمک مالی در تامین بودجه این پایان‌نامه پُرهزینه و همچنین از آقای دکتر سروش دبیری برای انجام آزمایش‌های مربوطه، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

- 1- Islam MS, Loots du T. Diabetes, metallothionein and zinc interactions: A review. *Biofactors.* 2007;29(4):203-12.
- 2- Ootom SA, Al-Safi SA, Kerem ZK, Alkofahi A. The use of medicinal herbs by diabetic Jordanian patients. *J Herb Pharmacother.* 2006;6(2):31-41.
- 3- Herdzik E, Safranow K, Ciechanowski K, Byra E, Goldyn U. Comparison of ADA and WHO diagnostic criteria for diabetes diagnosis and other categories of glucose intolerance. *Pol Merkur Lekarski.* 2002;13(76):316-20.
- 4- Valk HW. Magnesium in diabetes mellitus. *Neth J Med.* 1999;54(4):139-46.
- 5- Singh DL, Bhattarai MD. High prevalence of diabetes and impaired fasting glycaemia in urban Nepal. *Diabet Med.* 2003;20(2):170-1.